UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 — N°.....

CŒUR ET MALADIE DE RECKLINGHAUSEN

(A PROPOS DE DEUX CAS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 juin 1973

par

BENKHEDOUMA Ahmed

Né le 12 Avril 1943 à AIN-DEFLA (El-Asnam)

Membres du Jury

MM. M. C. MOSTEFAI :	Professeur de Cardiologie	PRESIDENT
M. TOUMI :	Professeur de Cardiologie	JUGES
H. KLIOUA :	Professeur de Rhumatologie	
T. KLOUCHE :	Professeur de Chirurgie Générale	
M. YSMAIL-DAHLOUK :	Maitre de Conférences Agrégé (Dérmato-Syphiligraphie)	

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 — N°.....

CŒUR ET MALADIE DE RECKLINGHAUSEN

(A PROPOS DE DEUX CAS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 juin 1973

par

BENKHEDOUMA Ahmed

Né le 12 Avril 1943 à AIN-DEFLA (El-Asnam)

Membres du Jury

MM. M. C. MOSTEFAI :	Professeur de Cardiologie	PRESIDENT
M. TOUMI :	Professeur de Cardiologie	JUGES
H. KLIOUA :	Professeur de Rhumatologie	
T. KLOUCHE :	Professeur de Chirurgie Générale	
M. YSMAIL-DAHLOUK :	Maitre de Conférences Agrégé (Dérmato-Syphiligraphie)	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

S E R M E N T d'H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Ses énormes sacrifices, son dévouement et sa bonté furent sans bornes.

C'est à lui que nous devons d'être à cette place aujourd'hui. Son absence en ce jour nous est encore plus cruelle.

A MA MERE

Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma tendresse et de toute ma reconnaissance pour tout ce que je lui dois.

A MES FRERES ET SOEURS

A MES PARENTS

A MA FEMME

Avec toute mon affection et ma gratitude.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M O S T E F A I
Professeur de Cardiologie.

C'est un grand honneur que vous nous faites de présider notre Jury de soutenance de thèse.

Nous avons eu le privilège, au cours de nos études, de profiter de votre brillant enseignement et nous avons été particulièrement attentif à votre éminent sens pédagogique et à vos qualités humaines. Vous nous avez inspiré notre sujet de thèse.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous la plus grande sollicitude.

Nous ne sommes pas prêt d'oublier la bienveillance dont vous avez fait preuve à notre égard et vous assurons de notre respectueux et fidèle attachement.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur T O U M I

Professeur de Cardiologie

Nous avons exercé les fonctions d'externe dans votre service et nous vous avons apprécié tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous, la plus grande sollicitude.

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

En témoignage de notre respect et de notre infinie reconnaissance.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur K L I O U A

Professeur de Rhumatologie,

Nous avons eu le privilège de profiter de votre enseignement aussi clair que précis.

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre Jury de thèse.

En témoignage de notre respect.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur K L O U C H E

Professeur de Chirurgie Générale

Vous nous avez de tout temps réservé un accueil chaleureux tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel.

Vous n'avez pas cessé de nous prodiguer vos conseils et de nous faire bénéficier de votre expérience chirurgicale.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de tous nos remerciements et de toute notre gratitude.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur Y S M A I L - D A H L O U K

Maître de Conférences Agrégé de Dermato-Syphiligraphie.

Nous n'avons pas eu le privilège de faire un stage dans votre service, mais nous avons apprécié vos qualités pédagogiques et connaissons vos qualités humaines.

Nous vous remercions pour toute l'aide que vous avez bien voulu nous accorder dans la réalisation de notre travail.

Nous vous remercions aussi d'avoir bien voulu siéger dans notre Jury de soutenance de thèse et vous exprimons notre profonde gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX,

en particulier- le Professeur Agrégé BABA-AMEUR

- le Docteur LAOUSSADI Sadek

A TOUS MES CAMARADES DE PROMOTION,

A Monsieur BOUZADA Mohamed,

En souvenir du Service National et de la Route Transsaharienne.

A Monsieur M'HAMSADJI Azzedine ainsi qu'à tout le personnel de la Clinique DURANDO.

A toute la famille ANTERIEUX,

En souvenir de mon enfance.

A Monsieur J.C. ROBINET

Monsieur Ali HADJ-SADOK

Monsieur et Madame DE QUILLACQ

Monsieur SMAIL Doualem,

En gage de mon amitié et de toute ma reconnaissance.

A TOUS MES AMIS.

PLAN D'ETUDE

A - INTRODUCTION

B - LA MALADIE DE RECKLINGHAUSEN

I. DEFINITION

II. HISTORIQUE

III. CLINIQUE

Syndrome cutané
Syndrome nerveux
Syndrome osseux
Syndrome viscéral

IV. FORMES CLINIQUES

V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Lésions propres à la neurofibromatose.
Lésions vasculaires de la neurofibromatose.

VI. PATHOGENIE

Pathogénie de la neurofibromatose cutanée.
Pathogénie de la neurofibromatose vasculaire.

C. LE SYNDROME CARDIO-VASCULAIRE DANS LA MALADIE DE RECKLINGHAUSEN.

I. DONNEES DE LA LITTERATURE JUSQU'EN 1972.

II. OBSERVATIONS PERSONNELLES

III. COMMENTAIRES.

D. LES CONCLUSIONS

E. BIBLIOGRAPHIE .

- 0 INTRODUCTION -

I N T R O D U C T I O N

Etant l'affection la plus fréquente du groupe des Phacomatoses, la maladie de Récklinghausen est caractérisée classiquement par la coexistence de manifestations cutanées, nerveuses, ophtalmologiques et viscérales. C'est une maladie héréditaire, qui se déclenche le plus souvent à la puberté.

Elle a été décrite pour la première fois par VON-RECKLINGHAUSEN en 1882. C'est une affection grave par la multiplicité de ses manifestations dont l'étude intéresse à la fois la dermatologie, la neurologie, la cardiologie, l'ophtalmologie et la chirurgie.

BORBERG (1951) la définit comme étant "une maladie due à une anomalie congénitale de développement, souvent hérédo-familiale, caractérisée par la présence de malformations tumorales, de taches ou naevi pigmentaires dans les organes d'origine ecto-dermique, en premier lieu la peau et le système nerveux, mais aussi accompagnée d'une atteinte plus ou moins prononcée du mésoderme".

Parmi ses nombreuses manifestations viscérales, les manifestations cardio-vasculaires ont particulièrement retenu notre attention, et ce à propos de deux cas de neurofibromatose de VON-RECKLINGHAUSEN relevés à la clinique cardiologique IBN ZOHR et à la clinique de dermato-syphiligraphie du Centre Hospitalier et Universitaire d'ALGER.

- LA MALADIE DE RECKLINGHAUSEN -

LA NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN

D E F I N I T I O N

La neurofibromatose de Von Recklinghausen peut être définie:

- du point de vue étiologique comme une génoneurodermatose complexe (KISSEL et BEUREY: 1953), héréditaire susceptible de dégénérescence maligne, se transmettant en dominance dans environ la moitié des cas.

- du point de vue clinique par ses signes cutanés, neuropsychiques, endocriniens associés à un syndrome viscéral et des anomalies somatiques.

- du point de vue évolutif comme une affection dotée d'un indiscutable potentiel évolutif, dont les manifestations cliniques souvent présentes à la naissance s'enrichissent avec l'âge.

Ce qui la caractérise le plus, ce sont ses multiples manifestations viscérales qui sont d'une fréquence extrême et d'un remarquable polymorphisme et règlent en général le pronostic de l'affection dans la majeure partie des cas.

Sur le plan nosologique, la neurofibromatose de Von Recklinghausen résulte d'une dysplasie embryonnaire du feuillet ectodermique ce qui lui permet d'être classée parmi les "dysplasies neuro-ectodermiques" (VAN BOGAERT), parmi les

.../...

"géno-ectodermoses" (TOURAINE). Elle atteint aussi de nombreux organes dérivés du mésoderme au sein duquel elle provoque la formation de tumeurs (organes génito-urinaires), de l'endoderme (intestin et glandes annexes) et aussi des dérivés du mésenchyme (coeur, vaisseaux, squelette).

Il est donc plus significatif de les inclure comme l'ont proposé KISSEL et BEUREY (1953) dans le groupe des géno-neuro-dermatoses. De toutes les classifications proposées, celle qui a été retenue est celle de VAN DER HOEVE (1933) qui a créé le terme de "Phacomatoses" du grec "Phakos" qui signifie tache plus ou moins élevée d'origine congénitale, familiale ou héréditaire. Quand le "phacos" grandit il devient un "phacome" qui signifie tuméfaction.

Les syndromes composés de phacos et de phacomes peuvent être appelés phacomatoses. Le terme en lui-même n'illustre pas tout à fait les formes anatomo-cliniques de la maladie.

En effet il ne faut pas oublier qu'au delà des phacos et des phacomes cutanés, les phacomatoses et plus particulièrement la maladie de Recklinghausen comporte des localisations viscérales.

H I S T O R I Q U E :

VON RECKLINGHAUSEN décrit la maladie en 1882. Il signale, entre autres, une forme avec localisation à l'estomac et au jéjunum.

En 1888, WESTPHALEN publie une intéressante observation: le cas d'une femme de 35 ans décédée d'une transformation sarcomateuse de sa neurofibromatose avec des métastases pulmonaires, pleurales, spléniques.

En 1901, PREBLE ET HEKTOEN signalent le cas d'une malade qui présente à la fois un gros nodule cardiaque de siège auriculo-ventriculaire gauche et de nombreux nodules duodénaux.

1905 : BOURCY et LAIGNEL LAVASTINE constatent l'hypertrophie de l'intima des artères surrénaliennes à l'autopsie d'un neurofibromateux.

En 1910, SUZUKI signale la présence d'une tumeur chromaffine dans chaque surrénale chez un de ses malades atteint de neurofibromatose.

1914 : HERXHEIMER et ROTH pensent que les neurofibromes peuvent naître à partir du sympathique vasculaire.

A partir de 1923 il est fait mention de certaines localisations plus spéciales de la neurofibromatose: langue, vessie, testicule, médullo-surrénale, rein, coeur (CLARK et WAKEFIELD).

.../...

1930 : CAILLIAU se basant sur 7 cas de tumeurs cutanées, suggère que les vaisseaux ectasiés du type glomique peuvent être le point de départ de proliférations neurofibromateuses.

1932 : VAN DER HOEVE introduit en pathologie le terme de "phacomatose" et groupe la maladie de Recklinghausen avec la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, l'angiomatose rétino-cérébelleuse de Von Hippel Lindau et l'angiomatose encéphalo-trigéminée de Sturge Weber.

En 1935, VAN BOGAERT qualifie la neurofibromatose de "Dysplasie neuro-ectodermique congénitale à tendance blastomateuse".

MARTIN et RUTISHAUER à l'autopsie, d'un malade de 25 ans atteint d'une maladie de Recklinghausen typique et d'une hypertention artérielle maligne ayant évolué vers la mort en quelques mois, signalent la présence dans divers territoires artériels de l'organisme,(en particulier dans la surrénale, les coronaires, et l'artère splénique) des lésions vasculaires qui avaient été interprétées comme des lésions de périartérite noueuse.

1944 : REUBI dans sa thèse, décrit l'aspect particulier des lésions artérielles qui peuvent s'observer au cours de la neurofibromatose. Il conclut que les lésions vasculaires associées à la maladie de Recklinghausen ne sont qu'une particularité histologique caractérisant une véritable neurofibromatose vasculaire.

.../...

1946 : MONDOR et LEGER envisagent les aspects chirurgicaux de la neurofibromatose. Parallèlement MONOD et BUCAILLE lancent un avertissement: ne pas opérer de tumeurs neurofibromateuses endothoraciques sous peine de transformation maligne...

1949 : DAVIS , HULL et VARDELL arrivent au diagnostic de phéochromocytome en étudiant l'origine d'un syndrome d'hypertension paroxystique chez un malade atteint d'une neurofibromatose cutanée.

1953 : KISSEL et BEUREY désignent le groupe des phacomatoses sous le nom de "géno-neuro-dermatoses", tout en précisant que les anomalies constatées peuvent aussi affecter les dérivés du mésoderme et même de l'endoderme.

1955 : BARBEAU signale la fréquence de l'association neurofibromatose et phéochromocytome et propose une explication pathogénique.

Les aspects histo-pathogéniques ont été précisés par MASSON (1956) et POIRIER - ESCOUROLLE (1968).

C L I N I Q U E

La maladie de Recklinghausen se rencontre sous toutes les latitudes, et chez toutes les races. Plus fréquente la sclérose tubéreuse de Bourneville, elle atteindrait un individu sur 2000 selon DAVENPORT.

La plupart des auteurs s'accordent à reconnaitre une prédominance pour le sexe masculin, les chiffres variant de 57 % à 65 % ou au contraire une équivalence entre les deux sexes (ADRIAN, 1903 cité par SCHMITT).

Le caractère hérédo-familial de la neurofibromatose est connu mais sa fréquence est variable. L'affection est transmise en dominance dans environ la moitié des cas (FOURNIER - PADOVANI). Elle peut apparaître par mutation au sein d'une famille indemne et devient alors génétiquement transmissible.

Les auteurs pensent que la phase de détermination des lésions survient, au plus tard, avant la fin du premier mois de la vie intra-utérine.

Les signes cliniques se manifestent à tout âge de la vie. BOISSIERE et Collaborateurs rapportent un cas de neurofibromatose chez un prématuré de 7 mois.

Dans la majorité des cas, les tumeurs cutanées se développent aux environs de la puberté; les taches pigmentaires existent généralement dès la naissance ou apparaissent lors de la première décade de la vie.

.../...

Dans certaines circonstances, la maladie peut manifester une regression ou une aggravation: On cite en particulier, l'influence des différentes étapes de la vie génitale (puberté, grossesse, ménopause),celle des traumatismes et infections, celle des interventions chirurgicales.

La symptomatologie clinique est d'ordre cutané, nerveux, osseux et viscéral.

S Y N D R O M E C U T A N E

Il est fait de tumeurs cutanées, de taches pigmentaires.

I°) Les tumeurs cutanées

Elles affectent les types les plus divers:

- Les neurofibromes cutanés

De nombre variable, disséminés sur toute la surface des téguments, ce sont des tumeurs arrondies ou piriformes , faisant corps avec la peau, mobiles sur les plans profonds , tantôt sessibles, tantôt pédiculées (molluscum pendulum).

De la taille d'un grain de mil à celle d'une prune, ces tumeurs peuvent atteindre un volume extraordinaire réalisant des "tumeurs royales" (BOUDET).

Ces tumeurs peuvent paraître bien pleines, recouvertes d'une peau de coloration normale, parfois rosée, jaunâtre ou bleue. Ces tumeurs, sous-cutanées ou intradermiques, sont presque toujours indolores. Elles siègent principalement sur le

.../...

tronc et notamment sur le haut du dos, l'abdomen, les aisselles; plus rarement à la face, et au niveau des faces palmaire de la main et plantaire du pied.

Leur consistance est en général mollasse; certaines tumeurs sont rénitentes ou fermes, très rarement dures.

- Les névromes plexiformes

Chez certains sujets, les tumeurs, de par leur confluence en une région déterminée de l'organisme, constituent un névrome plexiforme. Ce sont des tumeurs molluscoïdes, très souvent uniques, recouvertes d'une peau atrophique, de couleur normale ou pigmentée. Elles sont flasques de consistance: on perçoit souvent, à l'intérieur de ces tumeurs molles, des nodosités et des cordons fibreux en " paquets de ficelle".

- La dermatolysie ou cutis laxa

Elle est constituée par un état anormal de la peau; celle-ci a perdu toute son élasticité elle devient très molle et anormalement mobile sur les plans profonds. La dermatolysie est faite de replis cutanés flasques retombant en drapé sur les régions sous-jacentes. Dans certains cas elle réalise des aspects monstrueux comparables à " un chignon sur la nuque","un bandeau sur l'oeil", "un gant trop grand pour la main" ou aboutit à "l'éléphantiasis névromateux de Virchow" sur un segment de membre.

.../...

2°) Les taches pigmentaires

Elles réalisent trois aspects:

- Les taches " café au lait" ou "taches hépatiques"

Elles sont de couleur bistre ou brun clair, arrondies ou ovalaires à contours réguliers ou irréguliers, dont les dimensions moyennes sont de quelques centimètres. Peu nombreuses, elles siègent électivement sur le tronc.

- Les taches lenticulaires ou lentigo

Elles sont très abondantes et peuvent cribler toute la surface des téguments.

- Les nappes mélanodermiques régionales:

Assez diffuses.

En plus des tumeurs neurinomateuses et fibromateuses et des taches pigmentaires, on peut observer : des angiomes, des lymphangiomes, des lipomes, des naevi pigmentaires, des placards achromiques,des xanthomes: notamment la langue qui peut être le siège de tumeurs pouvant donner une macroglossie avec gêne à la déglutition et à la phonation. Des localisations sur les muqueuses, anale, conjonctivale et vaginale ont été décrites.

S Y N D R O M E N E R V E U X

L'atteinte du système nerveux se traduit généralement plusieurs années après l'apparition des manifestations cutanées. Suivant la localisation de la neurofibromatose, on distingue :

.../...

La neurofibromatose périphérique

L'atteinte des nerfs cérébrospinaux se manifeste par l'apparition de tumeurs nerveuses sous-cutanées dépendant directement des troncs nerveux. De la taille d'un pois à celle d'un oeuf, d'une consistance ligneuse, on les découvre à la palpation de la face interne des bras, de la face antérieure des avant-bras, des faces latérales du cou, du thorax, des flancs, des cuisses sous forme d'épaississement cylindrique des nerfs ou chapelet de tumeurs.

Elles se distingueraient des tumeurs cutanées par:

- leur indépendance des téguments sus-jacents,
- par le signe de la "mobilité latérale" (RECKLINGHAUSEN).

Après un déplacement latéral, ces tumeurs reprennent leur situation première à la manière d'un "noeud sur un fil" dès qu'on les abandonne à elles-mêmes.

Ces tumeurs touchent aussi bien les nerfs rachidiens: (intercostaux, radial, cubital, médian, obturateur...) que les nerfs crâniens: III° paire, Facial, Trijumeau, nerfs mixtes. Leur retentissement clinique est variable: phénomène de compression, paralysies, anesthésie, amyotrophie, douleurs fulgurantes.

2°) La neurofibromatose centrale

Elle affecte le contenu de la cavité cranio-rachidienne. Les tableaux cliniques sont des plus variés compte tenu de la grande variété et de la non spécificité des lésions.

.../...

On individualise en effet, des formes spinales de la maladie de Recklinghausen, plus rarement de slérose latérale amyotrophique, de syringomyélie. Les formes encéphaliques se manifestent tantôt par un neurinome de l'acoustique avec ses céphalées occipitales, son atteinte cochléaire (surdité de perception), sa participation vestibulaire (vertiges), son syndrome cérébelleux, ses remaniements radiologiques: tantôt par une tumeur de l'angle ponto-cérébelleux, tantôt par un syndrome d'Hypertension Intracrânienne par gliomatose centrale diffuse.

D'autre part, il faut signaler les fréquents troubles mentaux chez les malades atteints de neurofibromatose. On note souvent une déficience intellectuelle modérée, de l'amnésie; parfois asthénie, apathie ou irritabilité.

Parmi les signes oculaires, le classique phacome rétinien est d'une grande rareté mais aussi d'une grande importance.

S Y N D R O M E O S S E U X.

Il semble qu'ADRIAN soit le premier a avoir fait mention dès 1901 d'une lésion du squelette dans la neurofibromatose. La fréquence des lésions osseuses est diversement appréciée puisque CARRIERE et HURIEZ l'estiment à 50 % et BORBERG à 7 %.

Les manifestations osseuses de la maladie de Recklinghausen sont essentiellement de trois sortes:

.../...

I°) Les lésions de la colonne vertébrale

Ce sont le plus souvent des scolioses et des cyphoscolioses. Ces déformations paraissent secondaires à un double processus ostéomalacique et ostéoporotique. Dans certains cas, la cyphoscoliose peut être dûe à des malformations vertébrales: vertèbres en coin, hémivertèbres; dans d'autres cas, le processus tumoral détruit les structures osseuses et provoque l'effondrement des corps vertébraux.

2°) Les dystrophies osseuses localisées

La plus fréquente des dystrophies osseuses localisées est la pseudarthrose congénitale du tibia.

On peut rencontrer des remaniements pagétoïdes ou ostéo-fibrogéodiques.

3°) D'autres anomalies osseuses congénitales peuvent être rencontrées: polydactylie, syndactylie, spina bifida, luxation congénitale de la hanche, absence de rotule, hypertrophie locale ou générale d'un membre (hypertrophie pluritissulaire atteignant l'os, le tissu celluleux, le muscle, les téguments, les vaisseaux et les nerfs).

S Y N D R O M E V I S C E R A L

Les manifestations viscérales ont pour cause l'existence de tumeurs nerveuses développées au dépens du syncitium Schwannien des nerfs viscéraux (système nerveux végétatif).

.../...

Le point d'impact de la maladie n'est donc pas seulement d'ordre cutané mais il peut être rénal, pulmonaire, digestif, cardiaque ou vasculaire...

Parler du syndrome viscéral de la maladie de Recklinghausen c'est traiter des innombrables formes cliniques.

§

F O R M E S C L I N I Q U E S

On distingue schématiquement:

Les formes frustes

Très fréquentes et qui s'observent surtout chez l' enfant et le nourrisson.

Les formes monosymptomatiques

Neurofibrome cutané solitaire.

Forme pigmentaire pure.

Les formes graves

Le plus souvent ce sont des localisations nerveuses, viscérales, endocriniennes (surtout surrénaliennes) et la dégénérescence maligne. Celle-ci survient très souvent à la suite d'un traumatisme: biopsie ou intervention chirurgicale, parfois elle survient spontanément.

Les formes selon la localisation

Les localisations viscérales de la maladie sont très nombreuses et sontd'un grand polymorphisme clinique; aussi n'envisagerons nous que l'aspect cardiaque et vasculaire.

Mais avant d'aborder les localisations cardio-vasculaires de la maladie compte tenu des données de la littérature et de nos deux observations personnelles, ce qui sera l'objet de notre prochain châpitre, il est utile d'étudier les aspects histo-pathogéniques propres à la neurofibromatose ainsi que ceux des lésions vasculaires observées au cours de cette affection.

ANATOMIE - PATHOLOGIQUE

LESIONS PROPRES A LA MALADIE DE RECKLINGHAUSEN

Dans la maladie de Recklinghausen, la lésion essentielle est la neurofibromatose. Nous rappellerons la structure du neurofibrome (neurofibrome périphérique) et celle du neurinome (neurofibromatose centrale) puis les aspects des lésions pigmentaires.

Structure du neurofibrome

I°) Macroscopie

Le neurofibrome est mou, un peu élastique. A la coupe il apparaît comme opalescent et blanchâtre. Il se trouve en continuité avec le nerf, qui touché de façon diffuse, fait partie de la prolifération tumorale.

2°) Microscopie optique

La tumeur est constituée de deux zones histologiquement différentes: une zone dense centrale et une zone pâle périphérique.

La zone centrale dense est formée d'un grand nombre de fibres collagènes allongées parallèlement les unes par rapport aux autres; les fibres de réticuline sont très rares.

On trouve, entre les faisceaux de collagène, de nombreux noyaux allongés en bâtonnet, riches en chromatine et de nombreux axones myéliniques et amyéliniques. (POIRIER 1966).

.../...

La zone périphérique pâle, de structure lâche est constituée de cellules étoilées, au cytoplasme mal visible et au noyau ovalaire; les fibres collagènes sont rares, isolées ou groupées en faisceaux, et l'on trouve par endroit de rares fibres nerveuses. On observe très fréquemment dans les neurofibromes cutanés, la présence de corpuscules meissnériens qui siègent alors dans les plans dermiques profonds; ronds ou ovalaires, bordés de collagène, ils sont faits d'un empiètement de cellules aplaties qui se disposent les unes sur les autres réalisant une structure lamellaire.

Microscopie électronique

POIRIER - ESCOUROLLE - CASTEIGNE (1968) concluent à l'individualité histologique des neurofibromes; ceux-ci sont constitués de deux types cellulaires:

- des cellules schwanniennes
- des fibroblastes.

Les neurofibromes seraient ainsi formés des mêmes éléments constitutifs que les nerfs, ne s'en distinguant que par une sorte d'hyperplasie des éléments de soutien schwanniens et fibroblastiques.

Structure du neurinome

Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur toujours encapsulée, sphérique ou ovoïde habituellement solitaire, de consistance élastique.

.../...

Les neurinomes siègent sur les racines et les nerfs cérébro-spinaux et se développent au dépens d'un faisceau du nerf refoulant les autres à la périphérie.

Microscopie optique

La structure histologique très caractéristique est constituée par l'association de deux types de tissu, voisinant au sein d'une même tumeur:

- Le tissu du type A d'Antoni (1920):

Dense, compact, il est formé de cellules allongées en biseau, bipolaires au cytoplasme pâle et dont le noyau, ovalaire ou en forme de bâtonnet, contient une quantité variable de chromatine et un nucléole peu visible. Ces cellules se groupent en faisceaux qui se présentent à l'examen les uns en coupe longitudinale, les autres en coupe transversale ou oblique. Parfois, les noyaux allongés se groupent les uns contre les autres formant ainsi des "palissades".

- Le tissu du type B d'Antoni:

Il se caractérise par une texture lâche constituée de cellules polymorphes disposées anarchiquement.

Microscopie électronique

L'étude des neurinomes au M.E. a permis de préciser deux points:

- Les cellules de type A ou de type B sont, les unes et les autres très certainement d'origine Schwannienne.

.../...

- Les fibres argentophiles que l'on y observe sont formées de façon indiscutable de fibrilles de collagène d'une périodicité voisine de 640 Å, retrouvées dans les deux tissus, dans les espaces extra-cellulaires, entre les cellules principales des neurinomes. (Travaux de POIRIER et ESCOUROLLE 1967).

Les lésions pigmentaires

Elles correspondent histologiquement à une augmentation des dépôts mélaniques dans la couche basale ou à une augmentation du nombre des mélanoblastes.

LESIONS VASCULAIRES DE LA NEUROFIBROMATOSE

C'est REUBI qui dans sa thèse en 1944, a décrit l'aspect particulier des lésions artérielles qui peuvent s'observer au cours de la neurofibromatose.

Avant REUBI, ces lésions vasculaires avaient été cependant mentionnées à plusieurs reprises sans essai d'interprétation.

D'autres auteurs avaient également souligné depuis longtemps les rapports étroits existant entre les neurofibromes et les vaisseaux sanguins; KAWASHIMA en 1911, DUBOIS en 1917.

CAILLAU en 1930, insistait longuement sur les relations étroites qui lient neurofibromes et vaisseaux et estime que "certaines tumeurs neurofibromateuses sont dues à une prolifération vasculaire et conjonctivo-vasculaire".

.../...

Depuis, FERTEYR (1948) a étudié longuement ces lésions vasculaires à propos de 7 cas de ce qu'il appelle la "Neurofibromatose Vasculaire" du tube digestif.

REUBI du point de vue strictement morphologique distingue trois formes:

La forme intimale pure:

Qui touche les artérioles de fin calibre (50 à 400 μ) et se caractérise par une prolifération endothéliale ou intimale en couches concentriques qui peut conduire à l'oblitération du vaisseau avec disparition des fibres élastiques, amincissement de la média et intégrité de l'adventice dans laquelle il n'y a pas de trace d'inflammation.

La forme intimale et anévrysmale:

Elle se voit au niveau des vaisseaux de plus fort calibre (0,5 à Imm) où existe un épaississement fibrohyalin considérable de l'intima, parfois régulier, le plus souvent en coussins avec formation d'anévrysmes cirsoïdes. La musculature est atrophiée et réduite à des ilôts, les membranes élastiques sont morcelées, épaissies, dédoublées. Ces artères sont le plus souvent thrombosées.

La forme nodulaire:

Elle se voit sur les artères de 200 à 700 μ et se caractérise par l'apparition de nodules fuso-cellulairs situés à la limite de la média et de l'adventice. Ces nodules sont toujours bien limités n'altérant pas l'intima dont ils sont séparés par

.../...

quelques couches de musculature; mais parfois ils peuvent traverser aussi la musculature et pénétrer jusque dans l'intima.

Ces trois formes, intimale pure, anévrysmale, et nodulaire, peuvent se trouver associées: l'aboutissant est l'oblitération du vaisseau parfois accélérée par une thrombose.

FEYRTER à propos de 7 cas de neurofibromatose du tube digestif, décrit un autre aspect de lésions vasculaires en dehors de ceux signalés par REUBI. Il s'agit de la "forme épithélioïde" qui correspond à une prolifération dans la paroi du vaisseau de cellules fusiformes d'origine propablement conjonctive et dont l'analogie avec les cellules des gaines nerveuses et avec les cellules glomiques est soulignée par cet auteur.

Le polymorphisme de ces lésions artériolaires n'empêcherait pas la combinaison des diverses lésions décrites.

Ces lésions vasculaires siègent électivement au niveau des reins. Elles aboutissent à des remaniements vasculaires considérables: (anévrysmes, rétrécissement, thrombose). Elles joueraient un rôle déterminant dans la génèse de l'hypertension artérielle chez le neurofibromateux.

P A T H O G E N I E

PATHOGENIE DES MALFORMATIONS ASSOCIEES-

Les données de la tératogénèse expérimentale (ANCEL) et les récents développements de la cytogénétique ont apporté la preuve qu'il n'existait pas de différences fondamentales dans le mécanisme des malformations, qu'elles soient acquises durant l'embryogénèse (embryopathies) ou héréditaires (génopathies).

PATHOGENIE DE LA NEUROFIBROMATOSE CUTANEE-

On considère que la neurofibromatose est en relation avec des troubles dans la migration et la différenciation des crêtes neurales ou ganglionnaires. Ces formations donnent en effet naissance aux neurones ganglionnaires, aux lemmoblastes qui fourniront le syncytium de Schwann, à l'ectomésenchyme (d'où sont issues les leptoméninges) et enfin aux cellules mélanogènes (Pr. MASSON).

On peut admettre qu'une dysharmonie dans la migration des lemmoblastes et des neuroblastes, un trouble dans l'induction de ces éléments, la présence d'éléments lemmoblastiques en surnombre inclus dans les tissus, pourraient être à l'origine de proliférations ultérieures.

Mais les manifestations centrales de la neurofibromatose montrent que la perturbation doit se manifester, avant la

.../...

différenciation des crêtes ganglionnaires, à partir de la crête neurale, ou peut être même encore plus tôt, si l'on veut interpréter kes blastomes viscéraux.

L'association fréquente neurofibromatose et phéochromocytome, n'est pas une simple coincidence puisque embryologiquement les anomalies principales surviennent dans des tissus dérivant d'un même feuillet: l'ectoderme primitif. Pour la plupart des auteurs, l'origine neuroectodermique des cellules chromaffines des phéochromocytomes et des neurofibromes explique leur association possible.

Le potentiel prolifératif de la neurofibromatose est un aspect assez particulier car les lésions, déjà présentes avant le premier mois, vont se développer non seulement au cours de la vie embryonnaire mais encore après la naissance.

Certains groupes cellulaires subissent un arrêt de différenciation, une inclusion, à la faveur des troubles de l'induction et de perturbations dans les migrations cellulaires qui en résultent; ces cellules pourront reprendre ultérieurement une certaine croissance plus ou moins lente, tardive ou anarchique suivant les cas, et donner naissance aux manifestations blastomateuses. (KISSEL - DURFUX - SCHMITT).

PATHOGENIE DE LA NEUROFIBROMATOSE VASCULAIRE-

REUBI (1944) et FEYRTER (1948) accordent la plus grande importance à la présence de "nodules fuso-cellulaires", en pleine

.../...

intima ou à la limite de l'intima et de l'adventice des vaisseaux: c'est en discutant de la nature des cellules les constituant que ces auteurs ont cherché à expliquer l'origine des lésions vasculaires de la maladie de Recklinghausen. Deux théories ont pris naissance:

Théorie vasculaire

REUBI, pensant que ces amas cellulaires étaient des neurofibromes ou des neurinomes issus du sympathique vasculaire a cherché à mettre en évidence une relation directe entre une formation nerveuse et un nodule. Il n'y est pas parvenu. Par contre, il a réussi à démontrer l'existence à l'intérieur de ces nodules de vaisseaux de très fin calibre (10μ) dont les cellules endothéliales sont analogues aux cellules constituant le nodule; celui-ci serait dû en définitive à la prolifération endothéliale des vasa-vasorum des artères de moyen calibre. Cette théorie est discutée.

Théorie nerveuse

FEYRTER, aboutit à des conclusions toutes différentes: les lésions vasculaires seraient d'origine nerveuse, sous la dépendance d'une hyperplasie tumorale de l'appareil nerveux intra-mural; au cours de cette prolifération touchant essentiellement l'endo et le périnèvre, l'adventice s'épaissit, réalisant une véritable neurofibromatose adventielle, l'élastique se modifie, la média s'amincit et disparaît. En plus des aspects morphologiques signalés par REUBI, FEYRTER décrit une forme épithélioïde qui représente à son avis une preuve de l'origine

.../...

nerveuse des anomalies vasculaires; ces cellules ont en effet un aspect voisin des cellules glomiques d'origine sympathique.

La théorie nerveuse peut être soutenue d'autant plus qu'il existe de très importantes lésions des rameaux nerveux intra-parenchymateux.(R.HABIB et E.C. HABIB 1962).

EN CONCLUSION

La neurofibromatose de VON RECKLINGHAUSEN serait la conséquence d'un trouble concernant l'évolution des crêtes neurales.

L'atteinte, très précose, se situant à la fin du premier mois de la vie intra-utérine précèderait de beaucoup l'apparition des lésions et cette précocité implique un trouble de l'induction (DUREUX 1955) qui perturberait l'évolution normale de plusieurs feuillets embryonnaires.

Les causes, essentiellement génétiques, qui sont à l'origine du trouble de l'induction, sont encore obscures.

Les lésions vasculaires observées au cours de la neurofibromatose seraient la conséquence d'une prolifération nerveuse.

L E S Y N D R O M E C A R D I O - V A S C U L A I R E

D A N S

L A M A L A D I E D E R E C K L I N G H A U S E N

LE SYNDROME CARDIO-VASCULAIRE DANS MALADIE DE RECKLINGHAUSEN.

I / DONNEES DE LA LITTERATURE JUSQU'EN 1972.

Une atteinte cardiaque spécifiquement neurofibromateuse ne semble pas encore avoir été décrite chez l'homme avant que PUNG et HIRSCH (1955) n'en fassent mention: Leur malade une petite fille de 4 ans, de race noire, doit subir une trachéotomie d'urgence pour syndrome asphyxique. En l'examinant, on lui découvre un coeur énorme et une atélectasie du poumon gauche. A l'électrocardiogramme, rythme sinusal, systoles ventriculaires prématurés, périodes de paroxysmes ventriculaires tachycardiques, inversion de l'onde T de V2 à V4, déviation axiale droite, l'intervalle PR est de 16/100 seconde, QRS est de 7/100 seconde. La gravité du tableau clinique explique l'issue fatale. A l'autopsie, on met en évidence un épanchement pleural gauche, un ganglioneurome surrénalien et un énorme anneau de tissu fibreux dense, au niveau du coeur.

BICKEL et GOLDSCHLAG (1956) publient une observation chez un malade de 44 ans porteur à la fois d'une maladie cutanée de Recklinghausen et de manifestations dysraphiques, outre une déficience des glandes génitales et du cortex surrénalien, ce malade présente des lésions à l'électrocardiogramme, caractéristiques du syndrome de Wolff-Parkinson-White. Les auteurs pensent que ce dernier s'explique par une anomalie congénitale (faisceau musculaire aberrant, selon la théorie avancée par PICK et KATZ).

.../...

SIGUIER, DUPERRAT et RETOURNE (1961) rapportent une intéressante observation. A un syndrome cutané évident, s'associaient une pseudarthrose congénitale du tibia, des hémorragies digestives sévères vraisemblablement liées à des localisations duodénales de la maladie et surtout une hypertension artérielle. Cette hypertension artérielle empruntait chez ce malade de 31 ans, sans antécédents familiaux vasculaires, sans antécédents personnels de néphrite, sans cardiopathie congénitale décelable, le caractère redoutable d'une maladie vasculaire maligne:

Les chiffres tensionnels qui se maintenaient jusqu' alors aux environs de 12/7, subirent très rapidement, une augmentation progressive pour atteindre le taux menaçant de 23/12 et même 25.

Très rapidement, l'hypertension artérielle se traduisait par:

- Un syndrome fonctionnel empêchant toute activité professionnelle en raison des céphalées tenaces, des vômissements répétés et d'un état d'obnubilation croissante.

- Une perte de poids d'environ 10 kg.

- L'association de signes préoccupants: albuminerie intermittente, perception d'un bruit de galon, hypertrophie ventriculaire gauche électrique et altérations du Fond d'oeil faites d'hémorragies, d'exudats et d'oedème caractérisant le stade IV des rétinopathies hypertensives.

.../...

Les examens complémentaires pratiqués: UIV ,épreuves rénales, taux des catécholamines urinaires furent normaux.

L'intervention chirurgicale découvre un anévrysme de l'artère rénale gauche qui a nécessité une néphrectomie du fait des nombreuses adhérences avec les structures vasculaires avoisinantes.

L'examen macroscopique de la pièce de néphrectomie montrait que l'artère rénale était le siège de modifications considérables comportant deux anévrysmes étagés de la région hilaire, les segments post-anévrismaux sont sténosés et oblitérés par une thrombose.

Dans les suites opératoires, la tension artérielle se chiffrait aux environs de15/9, 14/8 dès le 9 ème jour et aux environs de 12 $\frac{1}{2}$ /9 le 15 ème jour.

Trois mois après l'intervention, les lésions vasculaires du fond d'oeil ont regressé, on notait également la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche et la disparition de toutes les anomalies enregistrées.

Deux ans plus tard, le syndrome fonctionnel signalé au début, a complètement disparu, la tension artérielle est normale (12 - 7), l'état général s'améliore, gain de poids de 10 kg, l'électrocardiogramme indique un tracé normal, le téléthorax une silhouette cardiaque de contours physiologiques et au fond d'oeil, les lésions vasculaires ont totalement regressé.

.../...

Les auteurs concluent que les lésions vasculaires rénales unilatérales étaient responsables de cette hypertension artérielle, que l'hypertension artérielle au cours de la neurofibromatose est relativement fréquente et qu'elle peut relever de trois mécanismes :

- un phéochromocytome isolé,
- des lésions diffuses de neurofibromatose vasculaire,
- une neurofibromatose de l'artère rénale.

HALPERN et CURRARINO (1965) présentent trois cas de neurofibromatose avec hypertension artérielle, sténose de l'aorte abdominale ou des artères rénales et anévrysmes de l'artère rénale. A la suite des lésions vasculaires mises en évidence, ces auteurs considèrent que la neurofibromatose vasculaire fait partie intégrante de la maladie de Recklinghausen et peut être incriminée dans la génèse de l'hypertension artérielle.

CORNELL et KIRKENDALL (1967) prouvent que le concept de neurofibromatose de l'artère rénale est une cause d'hypertension artérielle, en se basant sur une observation :

Agée de 4 ans, leur malade présentait une neurofibromatose cutanée typique, avec une tumeur (neurofibrome) de la région poplitée gauche. Sa tension artérielle était de 13/8.

A l'âge de 9 ans, la tension artérielle était de 15/11; taux des catécholamines, test à la régitine, urographie intra-veineuse étaient normaux.

.../...

A l'âge de 16 ans, l'urographie intra-veineuse montrait une petite dilatation du bassinet droit et une sténose de l'uretère droit à sa jonction uretéro-pyélique. Diverses épreuves rénales montrèrent une déficience de la fonction rénale à droite.

L'angiographie sélective de l'artère rénale montrait deux zones de sténose de l'artère rénale avec une dilatation anévrysmale. A l'intervention l'artère rénale était très dilatée: le segment dilaté fut reséqué; une plastie en Dacron est mise en place. L'examen anatomo-pathologique de la portion réséquée de l'artère rénale montra:

- un épaississement athéromateux de l'intima avec des plages de calcifications,

- des fibres anarchiques, au niveau de l'adventice, provenant des enveloppes de plusieurs petits troncs nerveux . Ces fibres correspondaient histologiquement à un neurofibrome plexiforme.

Dans les suites opératoires, la tension artérielle restait élevée. Une urographie intra-veineuse de contrôle montrait que le rein droit ne fonctionnait pas comme prévu. C'est ainsi que six mois plus tard, il était constaté que la prothèse artérielle rénale n'était pas satisfaisante et la néphrectomie fut pratiquée.

La tension artérielle baissa à 12/8 après celà, et resta à des valeurs normales une année après la néphrectomie.

.../...

L'examen histologique de la pièce opératoire révéla des altérations intimales des petites artères et une organisation de thrombi vasculaires.

Les auteurs pensent que l'hypertension artérielle est causée par les sténoses et l'anévrysme de l'artère rénale.

L'atteinte de l'artère rénale devrait être considérée comme une neurofibromatose de l'artère rénale et non comme une simple malformation puisque l'examen histologique a démontré l'existence d'un neurofibrome plexiforme dans l'adventice du segment resequé de l'artère rénale.

ALLAN et DAVIES (1970) insistent sur la rareté de l'hypertension artérielle due à la neurofibromatose en rapportant un autre cas: Leur patient est un enfant de 11 ans, de sexe masculin, porteur d'une neurofibromatose cutanée. On notait une tension artérielle à 14/9 ainsi qu'un souffle systolique précordial. Une année plus tard, sa tension artérielle variait entre 14/9 et 17/12 et présentait une dyspnée d'effort. A l'examen on notait une scoliose médio-thoracique. L'auscultation cardiaque retraçait un souffle systolique sourd au niveau du foyer aortique; pas de bruits surajoutés; pouls périphériques égaux.

L'électrocardiogramme montrait une hypertrophie ventriculaire gauche. Le taux des catécholamines urinaires était normal; un test à la régitine était négatif.

.../...

L'Urographie intra-veineuse montrait une excrétion rénale égale et synchrone. L'Aortographie révélait:

I°) Artère rénale gauche:

- sténose proximale et sténose distale,

- anévrysme excentrique médian par rapport au hile rénal.

2°) Artère iliaque commune gauche sténosée.

3°) Basses artères intercostales tortueuses asymétriques.

Le diagnostic de neurofibromatose de l'artère rénale a été posé. Le malade devait subir une néphrectomie, la résuture de l'artère rénale étant impossible. Ceci a conduit à la normalisation de la tension artérielle. L'examen histologique avait confirmé la présence de tissu neurofibromateux dans la paroi artérielle.

ROSENQUIST et Coll. (1970) rapportent un cas d'obstruction acquise sévère et localisée du ventricule droit chez un enfant de 8 ans 1/2 atteint de la maladie de Recklinghausen.

Le diagnostic de neurofibromatose a été établi à l'âge de 4 ans.

A l'âge de 6 ans, la malade est admise à l'hôpital pour pneumonie; un souffle systolique était décelé le long du bord gauche du sternum alors que l'électrocardiogramme et le téléthorax étaient interprétés comme normaux.

.../...

A l'âge de 8 ans elle est admise à l'hôpital pour palpitations, dyspnée, cyanose péribuccale, précordialgie survenant après effort et gêne en position couchée; de plus, on notait des oedèmes malléolaires. Tension artérielle à 10/7 , pols 84/mn. Gros foie palpable: 8 cm au dessous du rebord costal droit. Veines jugulaires battantes; pas de grosse rate.

A l'auscultation: Bruits du coeur normaux; thrill le long du bord gauche du sternum; souffle systolique sourd d'intensité 4/6 le long du bord sternal gauche irradiant vers la base et la pointe aussi bien que dans le dos; souffle diastolique d'intensité 1/6 le long du bord sternal gauche; roulement médio-diastolique perçu à l'apex

Le téléthorax montrait un gros coeur et l'électrocardiogramme objectivait une hypertropie ventriculaire droite. Au catéthérisme: Pressions auriculaire et ventriculaire élevées.

Angiocardiographie: Discrète obstruction du ventricule droit. Intervention à coeur ouvert:

- Pas de tumeur notée
- Veine cave large et dilatée
- Oreillette droite distendue
- Présence d'une partie musculaire hypertrophiée au niveau de la chambre de chasse ventriculaire largement dilatée
- Présence d'un défilé fibreux entre le ventricule droit et l'infandibulum pulmonaire
- Cavité du ventricule gauche dilatée; valvule tricuspide intacte.

.../...

L'excision et la mise à plat à permis une égalité des pressions dans le ventrivule droit et l'artère pulmonaire.

L'insuffisance ventriculaire droite avait disparu après l'intervention avec les diurétiques, digitaliques et régime peu salé. Au vingtième jour, le foie était palpable à trois travers de doigts sous le rebord costal et l'électrocardiogramme montrait une diminution très marquée de l'hypertrophie ventriculaire droite.

Les auteurs concluent que la rapide et sévère évolution de l'insuffisance ventriculaire droite est inhabituelle et démontre que ce type de lésions devrait être considéré comme acquis et non comme étant une cardiopathie congénitale.

BOURKE et GATENBY (1971) ajoutèrent un nouveau cas de neurofibromatose de l'artère rénale avec hypertension artérielle aux 15 cas dénombrés dans la littérature.

En plus de la sténose de l'artère rénale gauche, l'examen histologique a mis en évidence une prolifération cellulaire, endothéliale inhabituelle de l'intima, oblitérant parfois la lumière des artérioles, ainsi que des lésions d'atrophie de la média avec amincissement et fragmentation des fibres élastiques des artérioles.

AHLMEN - BERGENTZ - OHLSSON - HOOD (1972) ont rapporté la première et très rare association neurofibromatose-phéochromocytome-sténose et anévrysme de l'artère rénale droite avec hypertension artérielle à 18/B chez un malade de 25 ans, opéré

.../...

à deux reprises dans l'espace de quatre mois environ:

- D'abord ablation de la tumeur surrénalienne,

- puis résection de l'artère rénale droite avec sa sténose et anévrysme et anastomose termino-terminale grace à la grande veine saphène interne, car la tension artérielle restait toujours élevée à la suite de la surrénalectomie.

L'examen microscopique du segment reséqué de l'artère rénale, montra un intima légèrement oedématié et un anévrysme à petite paroi mince constitué d'un tissu fibreux collagène et pratiquement pas de tissu élastique.

Fait important, dès le deuxième jour de post-opératoire, l'examen clinique révéla un souffle systolique d'intensité élevée ayant un maximum à l'apex ainsi que des anomalies électrocardiographiques :

- variations de l'onde R.

- variations du segment ST-T.

sans aucun retentissement sur l'état du malade.

Après avoir éliminé la possibilité d'un autre phéochromocytome qui agirait sur le coeur par un effet toxique des catécholamines, la possibilité d'une cardiomyopathie et celle d'une maladie coronarienne, les auteurs pensent que les troubles électrocardiographiques enregistrés, seraient en rapport avec une altération morphologique des petits vaisseaux coronaires, elle-même secondaire au processus neurofibromateux.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N°1

Madame S...Z.., âgée de 33 ans, originaire de AIN-BESSEM demeurant à BARAKI est hospitalisée dans le service le 11/4/1972 pour hypertension artérielle avec insuffisance cardiaque.

Chez cette malade, mère de 4 enfants vivants bien portants, le passé pathologique remonte à l'âge de 15 ans (puberté) marqué par l'apparition progressive d'une symptomatologie cutanée, qui n'a cessé d'évoluer insidieusement, à tel point que la malade s'en est accomodée.

Le début des troubles remonte à 15 mois environ , marqué par l'installation d'une asthénie vite accompagnée d'un amaigrissement important qui se chiffre à 10 kg environ puis d'une dyspnée d'effort avec toux sèche, douleurs thoraciques, palpitations gênantes et enfin des céphalées accompagnées de crises sudorales. L'existence d'épanchement pleural bilatéral a motivé son hospitalisation en milieu pneumophtisiologique (Hôpital de BENI-MESSOUS) d'où la malade est évacuée à la clinique cardiologique IBN ZOHR, service du Professeur MOSTEFAI pour insuffisance cardiaque sévère.

.../...

A. EXAMEN CLINIQUE

Chez cette jeune femme de 33 ans, amaigrie ne pesant que 32 kg, l'examen clinique est dominé par deux syndromes: cutané et cardio-vasculaire.

I/ Syndrome cutané associant:

- des tumeurs cutanées:

A type de neurofibromes disséminés, sans systématisation, prédominant surtout au niveau du tronc. Ce sont des saillies faisant corps avec la peau, nodules mobiles sur les plans profonds, arrondis ou ovoïdes le plus souvent sensibles, quelques uns étant pédiculés à type de Molluscum pendulum et dont la consistance est mollasse.

- Au niveau de la face antérieure des avant-bras , on note quelques rares tumeurs nerveuses sous-cutanées.

- Des lésions pigmentaires:

Disséminées, faites de "taches café au lait" à contours réguliers, de taches lenticulaires très nombreuses, de plagues mélanodermiques peu nombreuses et diffuses.

2/ Syndrome cardio-vasculaire:

Il est fait de dyspnée avec turgescence des veines jugulaires.

.../...

Il n'y a pas de cyanose.

A l'auscultation cardiaque on note des bruits du coeur non assourdis, sans bruits surajoutés. Il n'y a ni souffle ni frottement.

Les pouls périphériques sont bien perçus.

La tension artérielle est de 22/11 .

De plus il existe une hépatomégalie de quatre travers de doigts ferme, douloureuse, sans reflux hépato-jugulaire net. Cette hépatomégalie s'accompagne d'oedèmes malléolaires.

L'examen de l'appareil pleuropulmonaire montre à l'inspection une diminution de l'ampliation thoracique. A la percussion on note une matité franche des bases.

A l'auscultation pulmonaire il existe un silence respiratoire des bases.

- La ponction a confirmé l'xistence d'un épanchement pleural.
- Fond d'oeil: - Artères de calibre très réduit.
  - Elargissement des reflets allant jusqu'à la périphérie.
  - Très nombreux exsudats.
  - Pas de stigmates de la maladie de Von Recklinghausen.

.../...

L'examen neurologique est normal de même que l'appareil locomoteur.

L'enquête familiale ne met pas en évidence d'autres membres de la famille atteints.

B/ EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) TELETHORAX

On note une cardiomégalie importante à contours flous difficiles à préciser ainsi qu'un épanchement pleural, alors que le parenchyme sous jacent semble normal.

2) ELECTROCARDIOGRAMME

Tracé sinusal, un peu rapide 120, avec un bas voltage ainsi que des signes d'hypertrophie biventriculaire et des troubles diffus de la repolarisation (ondes T aplaties).

3) BIOLOGIE

- Albuminurie à 1 g
- Hyperglycémie (1,88 g)
- Glycosurie ;
- Liquide pleural: Exsudat très riche en lymphocytes (80 %)
- Taux des catécholamines urinaires: 2400 µg/24 h (N: 100 µg/jour).

Le syndrome cardio-vasculaire est réalisé par une insuffisance cardiaque sévère et une hypertension artérielle à 22/11.

Le caractère paroxystique de l'hypertension artérielle, s'accompagnant de céphalées violentes et de bouffées de chaleur, le taux élevé des catécholamines urinaires, la fréquente association de la maladie de Recklinghausen à une tumeur surrénalienne, nous a permis de suspecter la présence d'un phéochromocytome. Il ne nous a pas été possible de doser l'Acide Vanilyl-Mandélique dans les urines pour faire la preuve supplémentaire du phéochromocytome. La malade devait quitter le Centre Hospitalier et Universitaire d'Alger le 2/8/1972 avec une insuffisance cardiaque pratiquement persistante malgré le traitement entrepris.

C'est ainsi qu'après un bref séjour en son domicile (20 jours) la malade est rehospitalisée dans le service le 31/8/1972 :

Elle présente alors une dyspnée à type de polypnée, survenant pour un effort très minime, des vomissements alimentaires et bilieux, une toux sèche, des palpitations; des céphalées tenaces avec vertiges sans perte de connaissance survenant très souvent avec pâleur prononcée suivie de crises sudorales.

Par ailleurs, la malade est anorexique et accuse une asthénie intense; on note un amaigrissement considérable: l'état général s'est dégradé en comparaison de celui constaté lors de sa première hospitalisation.

... /..

A l'examen:

L'auscultation cardiaque montre des bruits du coeur très accélérés et un bruit de galop gauche; la palpation met en évidence une énorme hépatomégalie (le bord inférieur du foie atteint l'ombilic) douloureuse donnant très peu le reflux hépato-jugulaire.

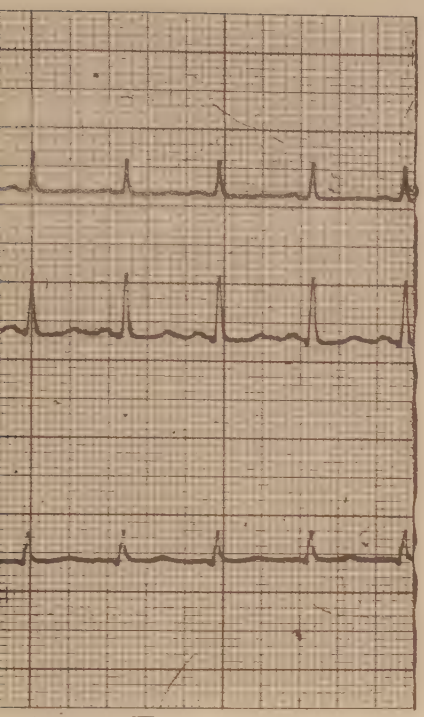
Il n'y a pas d'ascite ni d'oedème des membres inférieurs. La tension artérielle est de 23/10, le pouls de 108 pulsations/mn. Trois jours après sa deuxième hospitalisation, la malade,très dyspnéique, fait un accident cérébral aiguë , hémiplégique gauche, précédé d'une poussée hypertensive et enfin avec cela un coma d'installation progressive: il n'y a pas de signes méningés; l'auscultation cardiaque montre des bruits du coeur très accélérés avec un bruit de galop gauche.

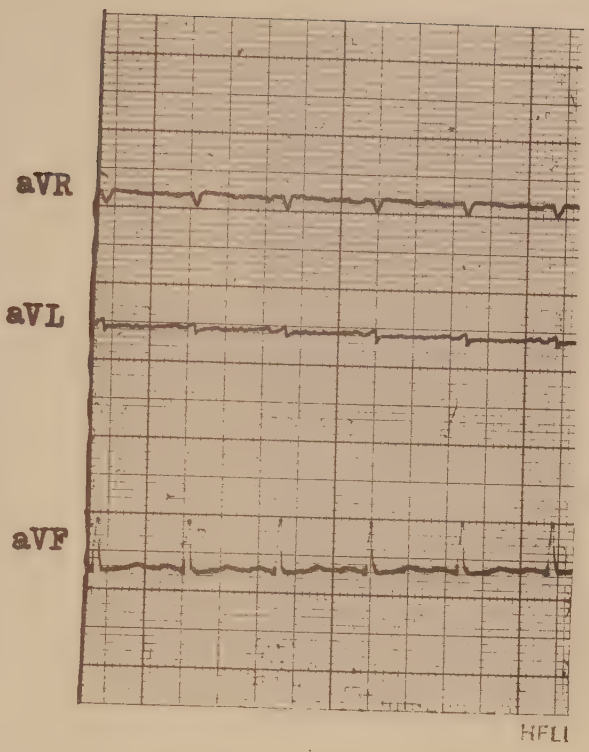
La tension artérielle est de 20/10, le pouls est à 120. L'électrocardiogramme montre les mêmes anomalies constatées dans le premier traçé avec cependant une accentuation des signes d'hypertrophie biventriculaire et de l'hypertropie auriculaire gauche traduisant très propablement une insuffisance mitrale fonctionnelle. Devant la gravité du tableau clinique, la famille de la malade a préféré la faire sortir de l'hôpital . Elle est décédée quelque temps plus tard, en son domicile, dans un tableau d'insuffisance cardiaque sévère.

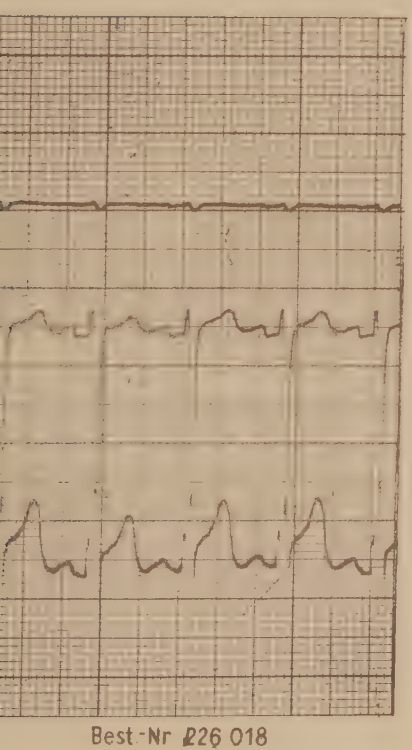
.../...

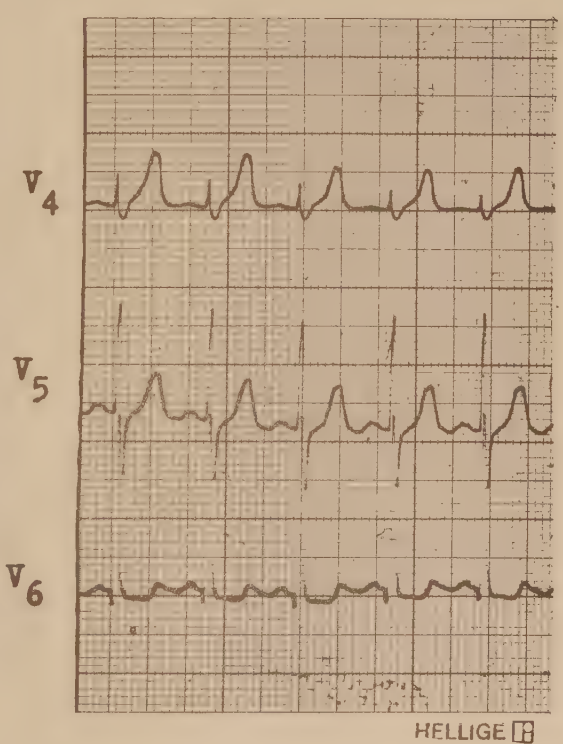
EN RESUME:

Il s'agit d'une malade de 33 ans, présentant une maladie de Recklinghausen avec manifestations cardio-vasculaires: Insuffisance cardiaque globale et hypertension artérielle; l'insuffisance cardiaque globale est propablement consécutive à cette hypertension artérielle; cette hypertension artérielle à son tour est-elle induite par la neurofibromatose elle-même? Est-elle simplement la conséquence du phéochromocytome ou des deux à la fois ? C'est le problème qui n'est pas encore résolu; mais nous pensons cependant qu'en raison de l'âge de la malade, de l'aspect et de l'évolution cliniques, une bonne part doit revenir au phéochromacytome dans la génèse de cette hypertension artérielle.

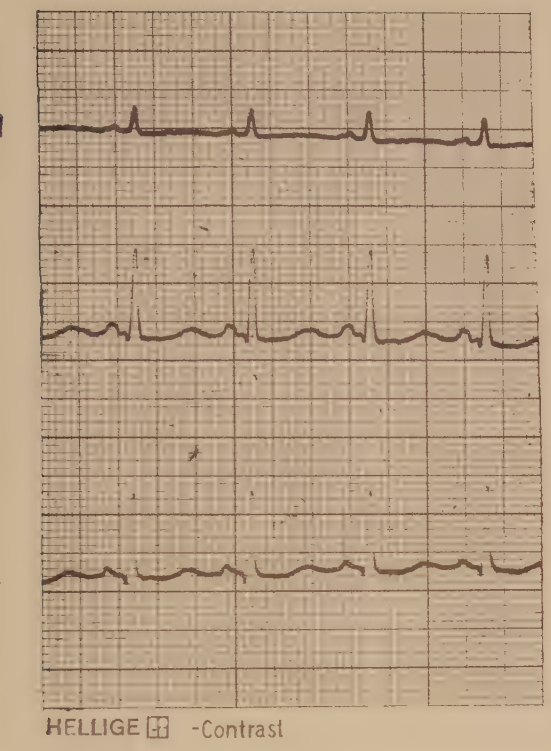


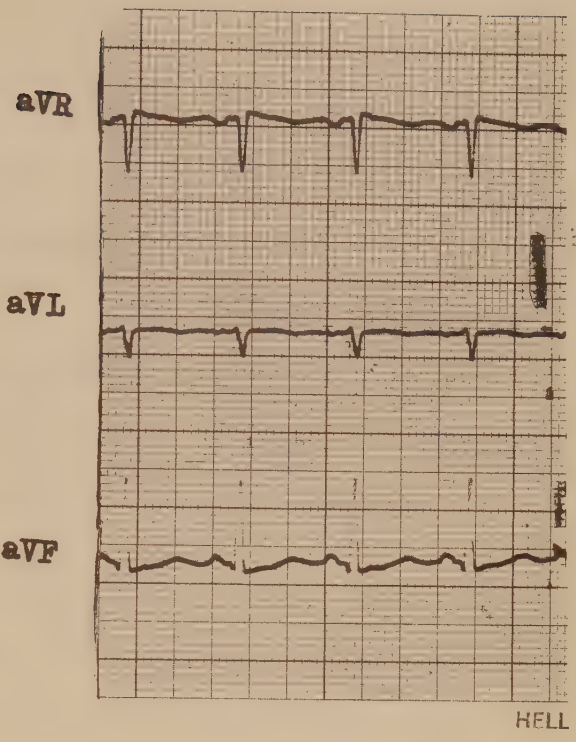


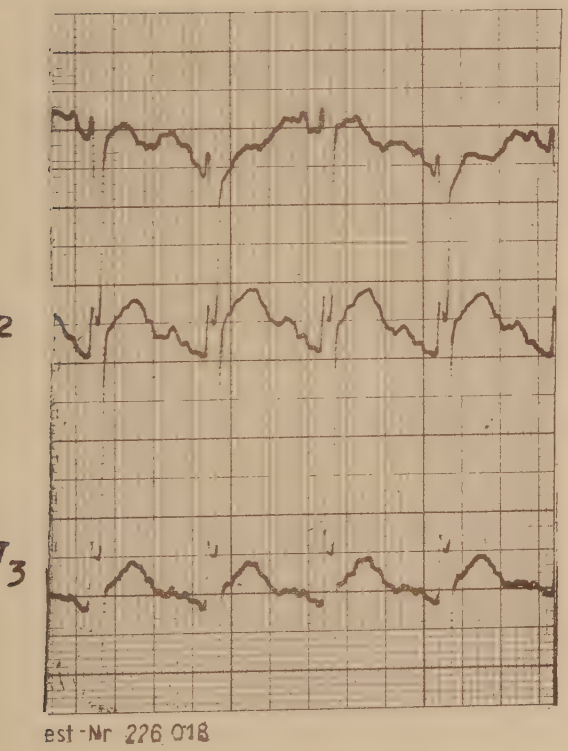


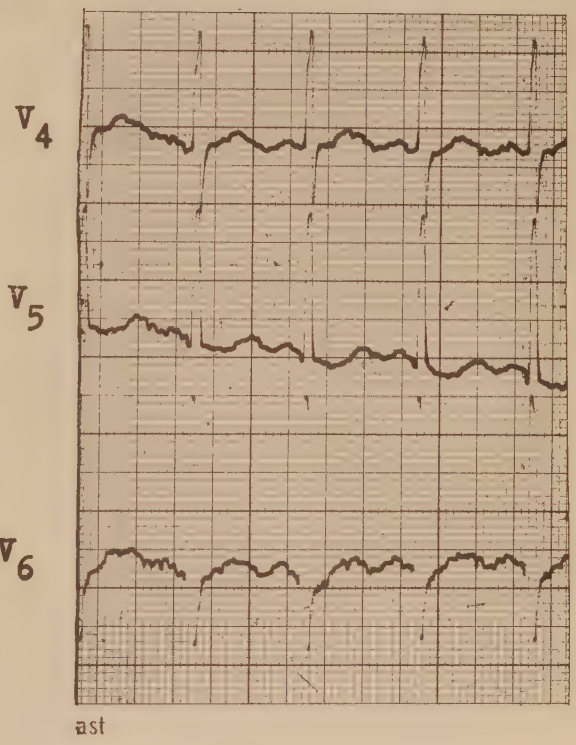


Observation : n°1 TRACE ELECTRIQUE DU 24/4/72









Observation : n° 1 TRACE ELECTRIQUE DU 16/5/72

OBSERVATION N° 2

Monsieur B... A., âgé de 25 ans, originaire de Grande Kabylie sans profession, a été adressé le 6/7/1972 à la consultation de Dermato-Syphiligraphie C.H.U.A. MUSTAPHA ALGER pour dermatose. Le début de la maladie remonte à l'âge de 10 ans par l'apparition de taches pigmentaires et de tumeurs cutanées nombreuses, de taille variable ayant tendance à évoluer.

Le malade raconte qu'il s'est, pour ainsi dire, habitué à sa maladie dès son jeune âge. Ce n'est que vers 1965 qu'il consulte à l'hôpital neurologique AIT-IDIR pour" Déformation du crâne", où un bilan a été effectué: (Déformation congénitale).

Ce malade, pesant46 kg pour une taille de 1m 65, signale des précordialgies ainsi qu'une dyspnée d'effort s'accompagnant de palpitations, et la présence de tumeurs cutanées multiples occasionnant au malade un préjudice esthétique.

A l'examen le malade présente un syndrome cutané typique, des anomalies électriques décelés sur l'électrocardiogramme ainsi que des déformations du rachis et du crâne.

Le syndrome cutané: est fait de:

1/ Tumeurs cutanées:

- A type de neurofibromes cutanés:

.../...

Nombreux, disséminés, prédominant dans les régions du tronc et de l'abdomen. Leur taille est variable. Les deux plus volumineux siègent, l'un dans la région thoraco-abdominale, l'autre dans la région sous-scapulaire droite.

Ce sont des tumeurs arrondies ou ovoïdes, mobiles sur les plans profonds; certaines sont pédiculées à type de Molluscum pendulum, de consistance molasse, rénitentes ou fermes, indolores.

Ces tumeurs sont apparues selon le malade à l'âge de 10 ans et n'ont cessé d'évoluer.

- à type de tumeurs nerveuses sous-cutanées:

Ces types de tumeurs sont retrouvées à la palpation de la face antérieure des avant-bras et de la face latérale droite du cou, sous forme de chapelet de tumeurs, de la taille d'un pois.

2/ Taches pigmentaires:

Elles sont de trois types:

- Taches café au lait, d'un brun très clair, parfois arrondies ou ovalaires, peu nombreuses siégeant surtout au niveau du tronc.

- Taches lenticulaires ou lentigo, occupant les régions couvertes, très abondantes.

.../...

- Nappes mélanodermiques diffuses, présentes notamment au niveau de la région fessière, des cuisses et de la région thoracique.

Signes cardio-vasculaires:

Chez ce malade qui se plaint de précordialgies tenaces, l'examen de l'appareil cardio-vasculaire montre:

- A l'inspection, un choc de pointe perceptible au 4ème-5ème espace intercostal gauche, sans frémissement à la palpation et à l'auscultation, le rythme est sinusal; on ne note pas de souffle.

La tension artérielle est à 12/7; pouls radial à 70 pulsations/mn. Au téléthorax, la silhouette cardiaque est dans les limites de la normale.

- L'électrocardiogramme, montre une anomalie électrique: on note en effet, un bloc de branche droit incomplet.

Le tracé du 14/7/1972, donne lieu à l'interprétation suivante:

Rythme sinusal 70/mn. PR = 0.12 QRS: 0,09.

$\bar{A}P$=+30° $\bar{A}QRS$=-80° $\bar{A}T$=+30° -QT=0,36.

rsR en V. et V_3R -r Sr' en D_3 .

TS = Bloc de branche droit incomplet.

Anomalies du squelette:

Ce malade présente cliniquement des déformations du rachis cervical et dorsal ainsi qu'une déformation du crâne.

.../...

A ce sujet, l'interprétation des clichés radiologiques donne le compte rendu suivant:

"Aspect cunéiforme de la quatrième vertèbre dorsale, à sommet droit entrainant une importante scoliose du rachis (anomalie congénitale propable); à noter sur les clichés de profil, une rectitude du rachis dorsal et une projection de la tête vers l'avant".

- L'enquête familiale montre qu'il s'agit du seul membre de la famille atteint de la maladie.

- Les examens sanguins et urinaires ne révèlent pas d'anomalies notables.

- Le fond d'oeil ne met pas de lésions oculaires en évidence.

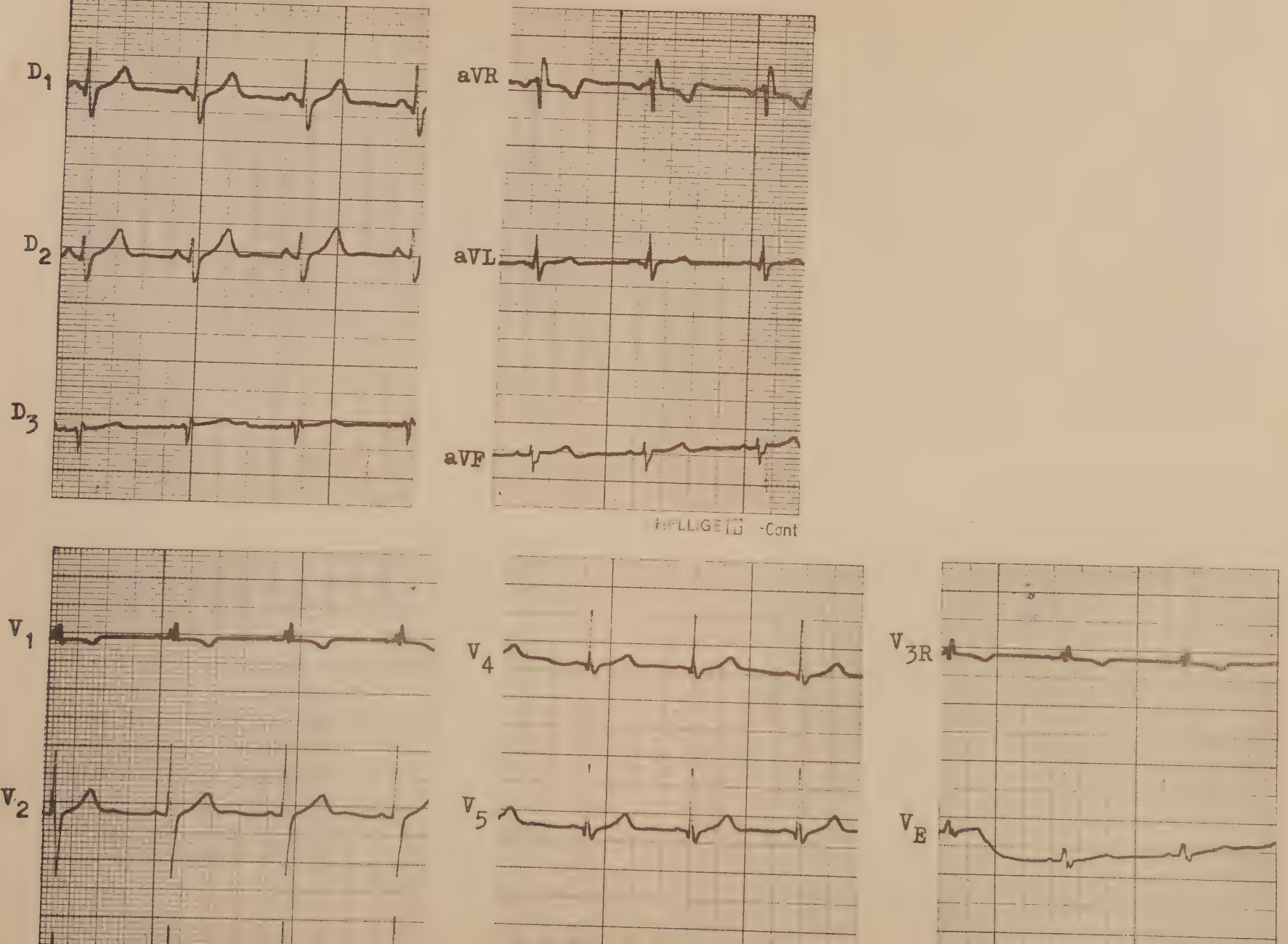
- L'électroencéphalogramme est normal.

- Le téléthorax ne met pas en évidence d'images pathologiques au niveau du poumon et du médiastin.

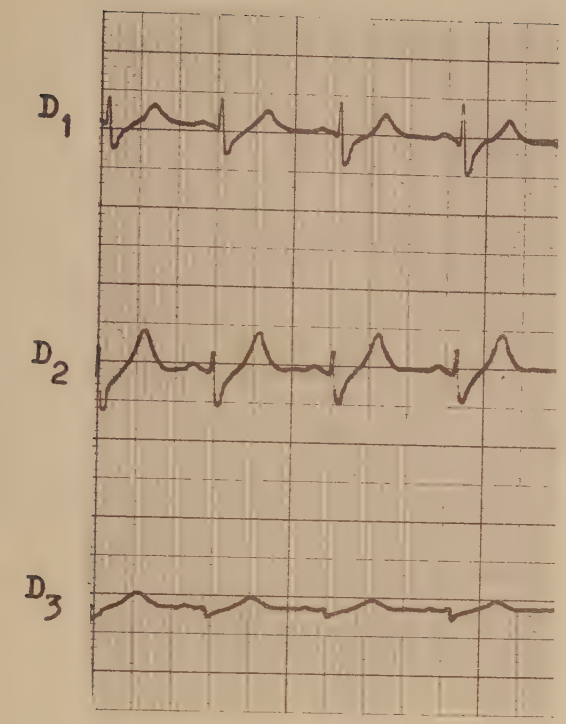
- Les radiographies du bassin et des membres sont normales.

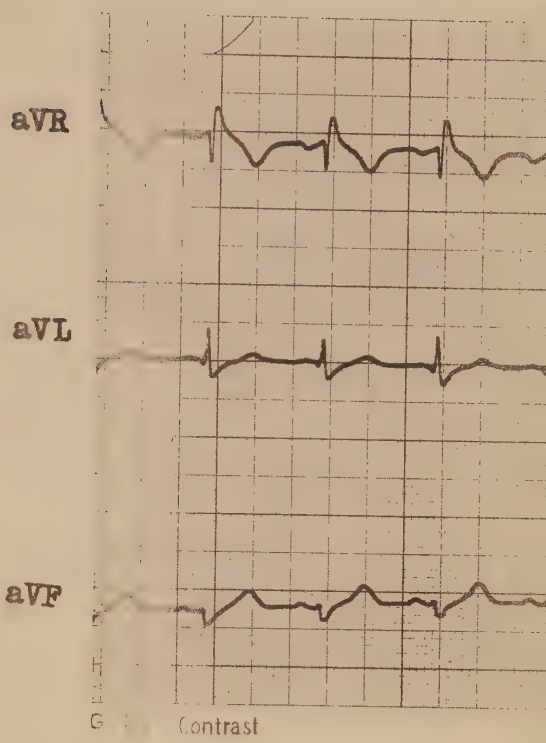
EN RESUME:

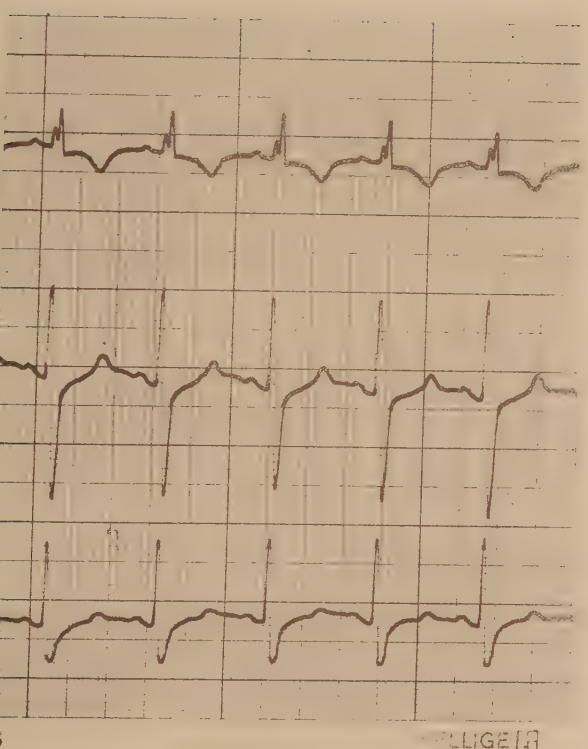
Il s'agit d'un malade de 25 ans, atteint de neurofibromatose de Von Recklinghausen avec une anomalie électrocardiographique: Bloc de branche droit incomplet ainsi que des anomalies du squelette: Scoliose du rachis cervical et dorsal.

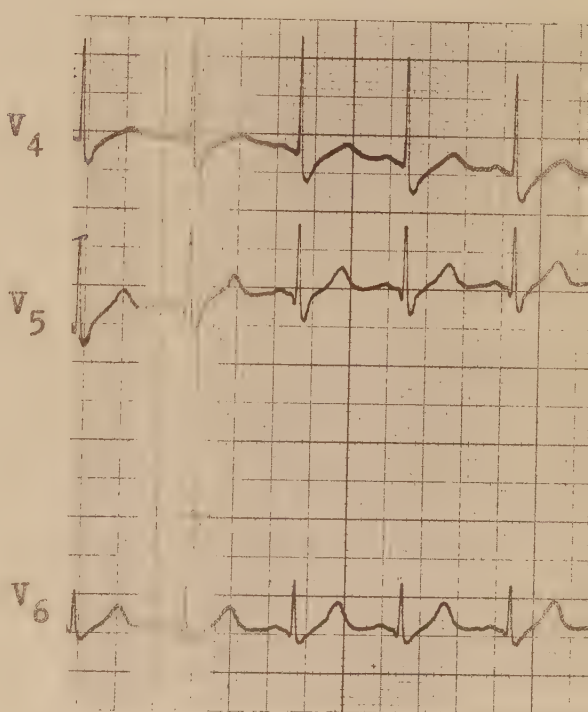


Observation : n° 2 TRACE ELECTRIQUE DU 14/7/72









Observation : n° 2 TRACE ELECTRIQUE DU 7/12/72

C O M M E N T A I R E S

Les commentaires que peuvent susciter nos observations ont trait d'une part à la forme clinique de la première observation ainsi qu'à la génèse de l'hypertension artérielle constatée et de l'insuffisance cardiaque, et pour la deuxième observation, aux liens qui peuvent exister entre la neurofibromatose d'une part et le trouble de la conduction intraventriculaire retrouvé d'autre part.

La première observation est une neurofibromatose à syndrome cutané absolument caricatural avec les tumeurs cutanées et les troubles pigmentaires et un syndrome cardio-vasculaire, mais il manque comme dans la forme complète, le syndrome neurologique et toutes les investigations faites dans ce domaine se sont révélées normales. Le fond d'oeil est normal malgré l'hypertension artérielle et il n'y a pas de localisation oculaire de la maladie; il n'y a pas non plus de manifestations osseuses.

Sur le plan cardio-vasculaire, il y a l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. L'hypertension artérielle est assez importante et a déjà retenti sur le coeur sous forme d'hypertrophie ventriculaire gauche à la fois radiologique et électrique. De quoi peut-elle relever:

- du phéochromocytome ?

.../...

- d'une anomalie de l'artère rénale ? comme celà a été rencontré dans bon nombre d'observations: (ALLAN - DAVIES, BOURKE - GATENBY, BLOOR - WILLIAMS, FLEMING - MILLER, HALPERN-CURRARINO, SIGUIER - DUPERRAT, SMITH - HATCH).

- ou s'agit-il simplement d'une hypertension artérielle par atteinte neurofibromateuse des artères périphériques et augmentation de leurs résistances ?

Nous ne pouvons discuterl'existence ou non d'anomalies vasculaires rénales car l'examen essentiel qui permet de l'affirmer, l'artériographie rénale, n'a pas été fait.

Nous pouvons par contre fortement suspecter le phéochromocytome dans la génèse de cette hypertension artérielle, en raison des signes cliniques et biochimiques évidents avec un chiffre très élevé et surprenant des catécholamines (2400µg), du contexte clinique avec les crises vasomotrices sudorales, l'hyperglycémie et glycosurie fréquemment rencontrées au cours des tumeurs chromaffines de la surrénale, de l'absence de lésions au fond d'oeil et de l'âge relativement jeune de la malade.

On sait que la coexistence d'un phéochromocytome au cours de la neurofibromatose de Recklinghausen, n'est pas exeptionnelle. Sur 30 cas de neurofibromatose, CHAPMAN, KEMP et TAGLIAFERRO (1959) avaient décelé 4 phéochromocytomes soit une fréquence de 13 % .

.../...

Du point de vue clinique, l'hypertension artérielle conséquente est une hypertension artérielle paroxystique, s'accompagnant de céphalées violentes et de bouffées de chaleur avec des crises sudorales comme c'est le cas de notre malade.

Quant à l'insuffisance cardiaque, elle serait la conséquence de cette hypertension artérielle et elle a été rarement signalée dans la littérature; c'est très certainement la signature d'une affection arrivée à son stade ultime.

C'est une insuffisance cardiaque globale peu sensible au traitement habituel tonicardiaque et déplétif et celà est une raison supplémentaire pour incriminer le phéochromocytome dans la génèse de l'insuffisance cardiaque.

L'accident hémiplégique, quant à lui, est lié à un à-coup hypertensif non propablement, à une cause vasculaire locale cérébrale.

La deuxième observation comporte du point de vue de la maladie de Recklinghausen, un syndrome cutané évident et un syndrome osseux et la répercussion viscérale cardiaque se résumerait au bloc de branche droit incomplet. Existe-t-il une relation de cause à effet entre la neurofibromatose et le trouble de la conduction ?

.../...

On sait que le bloc de branche droit incomplet, selon les travaux du Professeur LENEGRE, peut se rencontrer chez des individus apparemment indemnes de toute cardiopathie et sans traduction anatomo-pathologique patente; à tel point que dans certains cas, l'on parle de bloc de branche droit incomplet physiologique. Mais l'on est en droit de se demander si les blocs de branche droits incomplets en apparence isolés, sans traduction clinique et anatomo-pathologique ne sont pas le reflet d'une affection non encore étiquetée existant à un stade infra-clinique.

Il a été démontré dans la littérature relative à la neurofibromatose et ce par des documents anatomo-pathologiques, l'existence de tumeurs blanchâtres circonscrites ou mal limitées, de petite taille, pouvant siéger à proximité du faisceau de His ou des noeuds régulateurs de l'automatisme cardiaque, pouvant ainsi déterminer des troubles de l'excitabilité ou de la conduction.

Il serait intéressant bien entendu de suivre chez notre malade, le devenir de ce trouble conductif .

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

Faisant partie du groupe des phacomatoses, la neurofibromatose de Recklinghausen est une maladie qui se déclenche le plus souvent à la puberté. Elle se définit comme étant une maladie due à une anomalie congénitale de développement, souvent hérédo-familiale, caractérisée par la présence de malformations tumorales, de taches pigmentaires, dans les organes d'origine ecto-dermique, en premier lieu la peau et le système nerveux mais aussi accompagnée d'une atteinte plus ou moins prononcée du mésoderme. En d'autres termes, il s'agit d'une géno-neuro-dermatose.

Du point de vue clinique, la maladie dans sa forme complète, se traduit par: un syndrome cutané fait de tumeurs cutanées (neurofibrome, névrome plexiforme, dermatolysie) et de taches pigmentaires sous forme de lentigo, de taches café au lait, de nappes mélanodermiques diffuses; les muqueuses (linguale, anale, conjonctivale, vaginale) peuvent être atteintes au même titre que la peau; un syndrome nerveux fait de tumeurs nerveuses sous-cutanées disposées en chapelet le long des nerfs périphériques quand il s'agit de neurofibromatose périphérique ou de tumeurs affectant le contenu de la cavité cranio-rachidienne quand il s'agit de neurofibromatose centrale (neurinome de l'acoustique); un syndrome osseux fait essentiellement de

.../...

lésions de la colonne vertébrale à type de scoliose ou de cyphoscoliose ainsi que de lésions dystrophiques osseuses localisées dont la plus fréquente, est la pseudarthrose congénitale du tibia. Ces déformations osseuses paraissent secondaires à un double processus ostéomalacique et ostéoporotique; un syndrome viscéral très fréquent absolument caractéristique qui doit à la maladie en cause son grand polymorphisme clinique.

Du point de vue anatomo-pathologique, la lésion essentielle dans la maladie de Recklinghausen, est la neurofibromatose. Cette neurofibromatose peut toucher n'importe quel organe; elle peut toucher les vaisseaux et donner des lésions de "neurofibromatose vasculaire" bien décrites par REUBI (1946).

Les lésions de neurofibromatose vasculaire sont d'ailleurs comparables à celles observées au cours de la périartérite noueuse mais elles en diffèrent par la présence de "nodules fuso-cellulaires", en pleine intima ou à la limite de l'intima et de l'adventice des vaisseaux. C'est en discutant de la nature des cellules les constituant que REUBI (1946) et FERTEYR (1948) ont cherché à expliquer l'origine des lésions vasculaires de la maladie de Recklinghausen: ces lésions vasculaires seraient la conséquece d'une prolifération nerveuse.

Du point de vue pathogénique, la neurofibromatose de Von Recklinghausen serait la conséquence d'un trouble concernant l'évolution des crêtes neurales. selon les travaux de DUREUX (1955), l'atteinte très précoce, se situant à la fin du premier

.../...

mois de la vie intra-utérine précéderait de beaucoup l'apparition des lésions et cette précocité implique un trouble de l'induction qui perturberait l'évolution normale de plusieurs feuillets embryonnaires, d'où l'appellation imagée de "neuro-ecto-mésodermose".

Les causes essentiellement génétiques, qui sont à l'origine du trouble de l'induction, sont encore obscures.

Sur le plan évolutif, la maladie se caractérise par la survenue de complications particulières, notamment la classique dégénérescence maligne spontanée ou provoquée par un acte d'exérèse.

L'atteinte possible du mésenchyme explique les localisations cardio-vasculaires de la maladie. Ces localisations cardio-vasculaires sont peu fréquentes; les symptomes les plus divers peuvent se rencontrer: troubles du rythme cardiaque (BICKEL et GOLDSCHLAG 1956), insuffisance cardiaque (observation personnelle n°1), pouls lent permanent, des signes de cardiopathie congénitale cyanogène ou non.

L'hypertension artérielle chez les neurofibromateux est relativement fréquente: elle impose des examens complémentaires spécialisés, qu'elle soit permanente ou paroxystique , car il faut craindre en premier lieu un phéochromocytome, (cas de notre observation n°1).

.../...

La neurofibromatose est associée au phéochromocytome dans 13 % des cas; cette association n'est pas une simple coincidence car embryologiquement, les anomalies principales surviennent dans des tissus dérivant d'un même feuillet : l'ectoderme primitif.

Les anomalies vasculaires les plus fréquemment rapportées dans la littérature, sont les lésions sténotiques des artères rénales notamment, avec anévrysmes souvent associées à une coarctation de l'aorte abdominale (BLOOR et WILLIAMS 1963, SIGUIER - DUPERRAT 1961). PRICE et Coll. (1967) ont signalé une sténose carotidienne avec hydronéphrose bilatérale, atrophie cérébrale droite et hypertension artérielle au cours d'une neurofibromatose chez un malade de 25 ans.

Au cours de la neurofibromatose, les vaisseaux subissent des remaniements structuraux considérables dont la résultante assez fréquente est l'hypertension artérielle. Celle-ci peut relever de trois mécanismes:

- un phéochromocytome
- des lésions diffuses de neurofibromatose vasculaire
- une neurofibromatose de l'artère rénale.

L'atteinte cardiaque peut correspondre à une malformation congénitale affectant le cloisonnement des cavités cardiaques (coeur bi- ou triloculaire, communication inter-auriculaire), le retour veineux pulmonaire ou coronaire (défaut d'implantation des veines ou du sinus coronaire), le point de départ des gros vaisseaux (aorte à cheval, transposition complète avec canal artériel).

.../...

SCHMITT (1958) relève dans une de ses observations personnelles, un retrécissement mitral chez un sujet de 30 ans atteint de neurofibromatose; il admet la congénitalité du retrécissement mitral en se basant sur l'absence de tout antécédent rhumatismal, la tolérance relativement bonne de la cardiopathie et le nanisme du sujet qui démontrait l'ancienneté de la lésion.

PUNG et HIRSH (1955) ainsi que ROSENQUIST et Coll. (1970) ont mis en évidence des lésions tumorales neurofibromateuses au niveau des cavités cardiaques, avec obstruction du flux ventriculaire droit. En plus de l'obstruction qu'elles peuvent engendrer, les tumeurs envahissantes neurofibromateuses, peuvent altérer et gêner la fonction musculaire cardiaque, la fonction valvulaire, la fonction de conduction intracardiaque (anomalies électriques) et même la circulation coronaire. C'est le cas de notre observation N°2 où on note comme signe électrocardiographique, un bloc de branche droit incomplet témoin de l'atteinte cardiaque de la maladie.

La maladie de Recklinghausen est une maladie relativement fréquente par rapport aux autres phacomatoses et dont le polymorphisme clinique est remarquable de par ses nombreuses localisations viscérales.

.../...

Le diagnostic est évident dans les formes complètes et notamment quand le syndrome cutané est net mais dans les formes frustes, le diagnostic est difficile.

Devant un phéochromocytome isolé, une hypertension artérielle, des anomalies cardio-vasculaires non étiquetées quant à leur origine, devant un trouble du rythme quand aucun diagnostic étiologique n'est évident, il est permis de songer à la neurofibromatose.

En résumé, la maladie de Von Recklinghausen est très riche de par sa symptomatologie: c'est une géno-neuro-splanchno-dermatose. Son pronostic est fonction de la localisation viscérale et de son stade évolutif.

Son traitement souvent palliatif, vise à corriger les nombreuses complications de cette affection: compression tumorale, risque de rupture d'anévrysme vasculaire, hypertension paroxystique par phéochromocytome, hémorragies digestives par tumeurs neurofibromateuses; mais il faut se garder de tout optimisme en raison de la redoutable possibilité de dégénérescence maligne qui caractérise cette redoutable affection.

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

1 - AHLMEN J., BERGENTZ S.E., OHLSSON L. et HOOD B.-

Deux causes d'hypertension chez un sujet atteint de neurofibromatose généralisée (phéochromocytome et sténose de l'artère rénale avec anévrysme) . Scand.J. Urol. Néphrol., 1972, 6, N°1, 94-98 (Biblio.).

2 - ALLAN T.N.K. et DAVIES E.R.-

Neurofibromatose de l'artère rénale. Brit. J.Radiol., Décem. 1970, 43, n° 516, 906-908.

3 - BICKEL G. et GOLDSCHLAG E.-

Syndrome de Wollf Parkinson White et neurofibromatose cutanée.- Arch. Mal. Coeur, 1956, 49, 646-651.

4 - BLOOR K. et WILLIAMS R.T.-

Neurofibromatose et coarctation de l'aorte abdominale avec complication de l'artère rénale. Brit. J. Surg., Sept. 1963, 50, n° 226, 811-813.

5 - BOURKE E. et GATENBY P.B.B.-

Dysplasie de l'artère rénale et hypertension dans la neurofibromatose.- Brit. Med. J., 18 Sept. 1971, 3 , n° 5776 , 681-682.

6 - CHAPMAN R.C., KEMP V.E. et TAGLIAFERROI.-

Phéochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and intracranial hemangioma. Am. J. Med. 26: 883, 1959.

7 - CLARK G.F., WAKEFIELD E.C.-

Cardiovascular disease as a complication of generalised neurofibromatosis.- Arch. Derm. Syph. (Chicago), 1926, 13 , 806-814.

.../...

8 - CORNELL S.H. et KIRKENDALL W.M. -
Neurofibromatose de l'artère, une cause rare d'hypertension.- Radiology, Janv. 1967, 88,n°1, 24-28.

9 - DAVID M., HECAEN H. et BONIS A.-
Tumeur du système nerveux central et maladie de Recklinghausen. Sem. Hôp. Paris Ann. Chir. 1956 , 32, C, 335-354.

10- DAVIS F.W. Jr, HULL J.G. et VARDELL J.C.-
Pheochromocytoma with neurofibromatosis.- Amer. J. Med., 1950, 8, 131-135.

11- DIEKMANN L., HUTHER W. et PFEIFFER R.A.-
Manifestations rares de la neurofibromatose (maladie de Recklinghausen) chez l'enfant. Tumeur abdominale avec augmentation du clitoris dans un cas. Hypertension rénale par sténose de l'artère rénale (dans un autre cas) chez un seul de jumeaux univitellins: névrome plexiforme de la tête et glaucome.- Zschr. Kinderh. 6 Nov. 1967, 101, N° 3, 191-222, 9 fig.

12- DUPERRAT, DUFOURMENTEL C. et TOURAINE R.L.-
Dégénérescence maligne de neurinome de Recklinghausen. Discussion sur l'opportunité des interventions dans cette maladie. Bull. Ass. Fr. Derm. 1963, 60, 118-219.

13- FAUCHET R. et Coll.-
Problèmes posés par certaines formes de scoliose dans la neurofibromatose.- Revue Chirurgie Orthop. 1968, 54, 3 , 239-247.

14- FINBY N. and Begg. C.F.-
Pheochromocytoma and neurofibromatosis. New York J. Med. 64 , 1010, 1964.

.../...

15- FLEMING M.P. et MILLER W.E.-
Hypertension réno-vasculaire due à une neurofibromatose: rapport d'un cas.- Amer. J. Roentgenol., Nov. 1971, 113, n°3 , 452-454.

16- FRIEDBERG.-
Coeur et glandes endocrines Tome III.

17- GARNER E. -
Une malade avec translocation 46, XX, t (Dq-; Bq+) et neurofibromatose, débilité mentale et sténose de l'isthme aortique.- Schweiz. Med. Wschr., 8 Fév. 1969, 99, n° 6, B2-B6.

18- GERASIMENKO P.P. et Coll.-
Rare combination of neurofibromatosis (Recklinghausen's disease) pluriglandular pathology and pheochromocytoma of the adrnal glands.- Sovet. Med., Juill. 1967, 30, 98-102.

19 - GOBBELER T. et Coll.-
Elrphantiasis dans la neurofibromatose de Recklinghausen. Etude artériographique, phébographique, lymphangiographique et histologique.- Fortschr. Geb. Röntgenstr., Juill. B69, III, n° 1, 38-42.

20 - HABIB R. et HABIB E.C.-
Les lésions vasculaires de la neurofibromatose de Von Recklinghausen ?- Arch. d'Anat. Path., 1962 , 10 , 47-53.

21 - HALPERN M. et CURRARINO G.-
Lésions vasculaires à l'origine de l'hypertension dans la fibromatose.- New England J. Med. 29 Juill. 1965, 273,N° 5, 248-252.

.../...

22 - HOEVE J., VAN. DER.-

Les phacomatoses de Bourneville, de Recklinghausen, et de Von Hippel Lindau.- J. Belge Neurol. Psychiat., 1933, 33 , 752-762.

23 - HORNSTEIN G.-

A propos de neurofibromatose vasculaire (ainsi qu'une contribution au diagnostic des formes abortives de la maladie de Recklinghausen). Arch. Klin. exper. Derm., 1957, 204, N°1 , 74-85, 7 fig.

24 - KHALATBARY

Les lésions artérielles dans les formes généralisées et frustes de la neurofibromatose.- Acta neurovegétativa, 1959, 19, 303-337 .

25 - Lille Médical.- Les manifestations thoraciques de la neurofibromatose de Recklinghausen. (à propos de II observations). 1964 , IX , 1000-1010.

26 - LOPEZ F.-

Pheochromocytoma of the adrenal gland with granulosa cell tumor and neurofibromatosis. Report of case with fatal outcome following abdominal aortography. Ann. Int. Med., 48, 187, 1958.

27 - KISSEL DUREUX SCHMITT.-

Les phacomatoses considérations générales. Intérêt spéculatif et pratique.- Revue du Praticien 1962, 9, 915-929.

28 - KISSEL P., BEUREY J.-

Les géno-neuro-dermatoses. VIII° Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Nancy-Vittel: 30-31 Mai 1953.

.../...

29 - MARTIN E. et RUTISHAUSER E.-

La forme vasculaire de la neurofibromatose - B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, Déc. 1948, 64, N° 34-35, 1186-1191, 3 figur.

30 - MILSTEIN J.-

Maladie de Recklinghausen à localisation rectale. Gazette Médicale de France 1968, 75, 30.

31 - PARIS MEDICAL;-

Les manifestations osseusses dans la fibromatose 1925, 57 , 502-506.

32 - PEXSTERS J., GRUWEZ J., LACQUET A. et VAN ROSSUM W.-

Classification de la pathologie vasculaire dans la maladie de Recklinghausen. Acta Chir. Belg., Symposium 8 Nov. 1969, supp. 3, 123-128.

33 - PREBLE R.B. et HEKTOEN L.-

A case of multiple fibromata of the nerves, with arthritis deformans.- Amer. J. Med. Sci. 1901, 121, 1 - 27 .

34 - PRICE L.A.-

Neurofibromatose avec complications rares.- Proc. Roy. Soc. Med. Août 1967, 60, N°8 , 725-726.

35 - PUNG S. HIRSCH E.F.-

Plexiforme neurofibromatosis of the heart and neck.- Arch. path. (Chicago). 1955, 59 , 341-346.

36 - RAFALOMICZ A.-

Maladie de Recklinghausen. Lésions de l'estomac et du muscle cardiaque.- Polski Tygod. Lek., 1960, 15, N°I6, 602-604.

.../...

37 - REUBI F.-

Les vaisseauxet les glandes endocrines dans la neurofibromatose.- Schweiz Z. allg. Path., 1944, III, 168.

38 - REVUE du PRATICIEN.-

Les phacomatoses. Nov. 1970 , N° 28.

39 - ROSENQUIST G.C. et Coll.-

Obstruction acquise du flux ventriculaire droit chez un enfant atteint de neurofibromatose.- Am. Heart J. Janv. 1970, 79, N°1, 103-108.

40 - ROUZAUD M., DEGIOVANNI E. et GLORIES P.-

Insuffisance vertébro-basilaire, malformation de la charnière et maladie de Recklinghausen (à propos d'une observation).- Rev. Oto-neuro-ophtal., Mai-Juin 1970, 42 , N° 4, 201-2Б.

41 - SCHMITT J.-

Les formes viscérales des phacomatoses. 1959, Thèse.

42 - SCOTT J.C.-

Scoliose et neurofibromatose.-J. Bone Jt Surgery. 1965, 47 B, 2 , 240-246.

43 - SIGUIER F., DUPERRAT B., BETOURNE C. et GODEAU P.-

L'association neurofibromatose-hypertension artérielle (anévrysmes de l'artère rénale).- Sem. Hôp. Paris 2 Mai 1961, 37 , N° 25/5, 1491-1495.

44 - SMITH C.J., HATCH F.E., JOHNSON J.G. et KELLY B.J.-

La dysplasie de l'artère rénale en tant que cause d'hypertension dans la neurofibromatose.- Arch. of Int. Med., Juin 1970, 125, n° 6 , 1022-1026, 5 fig.

45- VERNANT P. et EMERIT I.- Le coeur dans les affections génotypiques. EMC, coeur, fasc. 11050 A10,I-1966, P. 10.

46 - WALLIS K., DEUTSCH V. et AZIZI E.-

Hypertension dans un cas de neurofibromatose de Recklinghausen.- Helvet. paed Acta av. 1970, 25, N°2, 147-153 , 7 fig.